

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N° 504

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Arthur PACH

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

Né le 25 Septembre 1912, à Braila (Roumanie)

Contribution à l'Étude
des phénomènes douloureux des annexites
Essais d'analgésie
à la cyclopenténylallylmalonylurée

Président : M. B. CUNÉO, Professeur

SOCIÉTÉ D'ÉDITIONS ET DE PUBLICATIONS
MÉDICALES ET PHARMACEUTIQUES

16, RUE PAVÉE — PARIS (IV^e)

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Arthur PACH

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

Né le 25 Septembre 1912, à Braila (Roumanie)

Contribution à l'Étude
des phénomènes douloureux des annexites

Essais d'analgésie
à la cyclopenténylallylmalonylurée

Président : M. B. CUNÉO, Professeur

SOCIÉTÉ D'ÉDITIONS ET DE PUBLICATIONS
MÉDICALES ET PHARMACEUTIQUES

16, RUE PAVÉE — PARIS (IV^e)

1938

LE DOYEN : M. TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOWSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Assistance Médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE . . . Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY . . . Pathologie médicale.
 BÉNARD Henri . . Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne . Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin) . Hydrologie.
 BOULIN . . . Pathologie médicale.
 BULLIARD . . . Histologie.
 CATHALA . . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER . Pathologie médicale.
 COSTE . . . Pathologie médicale.
 DOGNON . . . Physique.
 FEY . . . Urologie.
 FUNCK . . . Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD . . Parasitologie.
 GASTINEL . . Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES . Pathologie chirurgicale.
 GAYET . . . Physiologie.
 DE GENNES . . Pathologie médicale.
 GIROUD . . . Histologie.
 HAGUENAU . . Pathologie médicale.
 HALPHEN . . Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD . . . Pharmacologie.
 HUGUENIN . . Anatomie pathologique.
 JOANNON . . . Hygiène.
 LACOMME . . . Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LAVIER . . . Parasitologie.
 LELONG . . . Pathologie médicale.
 LEMAIRE . . . Pathologie expérimentale.
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY . Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI . Neurologie et Psychiatrie
 MÈNÉGAUX . . Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET . . Pathologie médicale.
 MOREAU . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN . . . Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS . Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE . Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 RENARD . . . Ophtalmologie.
 RICHET . . . Physiologie.
 SANNIÉ . . . Chimie biologique.
 SÈNÈQUE . . . Pathologie chirurgicale.
 TROISIER . . . Pathologie expérimentale
 TURPIN . . . Pathologie médicale.
 VIGNES . . . Obstétrique.
 WILMOTH . . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE . . . Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET . . . Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . . Physiologie.
 GUÉNIOT . . . Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER . . . Obstétrique.
 SCHWARTZ . . . Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL . . Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE . . .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLÉRY-RADOT .			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	CHAILLEY-BERT, agrégé . .	Éducation physique.
	LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
	RUPPE	Stomatologie.
	WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

*Dont toute une vie de labeur et de sacrifice
m'a permis d'arriver là où je suis.
Faible témoignage de ma reconnaissance
et profonde affection.*

A MA CHÈRE FEMME

A MA SŒUR ET A MON FRÈRE

A MON BEAU-PÈRE M. LE DOCTEUR B. PARIZOT

ET A SA FEMME

A MON ONCLE M. P. CHARGRASSE

ET A SA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR B. CUNEO

*Qui m'a fait le grand honneur de bien
vouloir accepter la présidence de
cette thèse.*

A MES MAITRES DE LA FACULTE
A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

Monsieur le Professeur LEJARS (*in memoriam*)

Monsieur le Professeur Marcel LABBE

Monsieur le Docteur CHEVRIER

Monsieur le Professeur Agrégé Ch. AUBERTIN

Monsieur le Docteur Ph. RAGNIEZ

Externat

Monsieur le Docteur GRIVOT

Monsieur le Professeur MOCQUOT

Monsieur le Professeur Agrégé HEITZ-BOYER

INTRODUCTION

La douleur, symptôme essentiel, est un phénomène complexe dont on a cherché depuis des temps très éloignés à connaître l'étiologie, la pathogénie et surtout à combattre les effets.

Son traitement, facilité aujourd'hui par les ressources immenses de la pharmacologie, fut, pendant très longtemps, au cours des siècles passés, le but essentiel du médecin, souvent même le seul but possible.

« Divinum opus est sedare dolorem », disait déjà Hippocrate ; des siècles ont passé sur cette formule sans en altérer le sens, mais il faut reconnaître que nos connaissances sur la pathogénie de la douleur ne se sont guère enrichies.

Qu'est-elle donc en soi ? se demande René LERICHE (1) :

« Elle est un phénomène individuel, monstrueux et non une loi de l'espèce. Un fait de maladie. Un désordre que ses conséquences ne nous permettent pas de contempler avec détachement, avec lequel nous ne devons pas composer, qu'il faut chercher à bien connaître pour le mieux combattre. »

En dépit des progrès de la thérapeutique de la douleur, le problème reste d'actualité.

L'histoire nous montre en effet que les hommes d'au-

jourd'hui sont plus accessibles à la douleur que leurs ancêtres, même ceux d'hier. « Acquisition médiocre », dit LERICHE, à qui nous empruntons encore ces lignes, et il ajoute : « Depuis bientôt un siècle nous avons cultivé notre sensibilité sur tous ses modes. Nous souffrons plus facilement et nous cherchons bien plus que nos anciens à éviter la plus minime douleur, parce que nous savons que c'est possible. »

Telles ou telles sensations douloureuses autrefois bien supportées, sont aujourd'hui l'objet d'une étude attentive des physiologistes et des médecins pour essayer d'en saisir la pathogénie et pour la soulager le plus possible.

Parmi les acquisitions relativement récentes dans cette voie, nous devons citer l'étude des procédés propres à prévenir les douleurs de l'accouchement. Dans la même sphère sensitive, nous envisagerons ici les phénomènes douloureux qui accompagnent certaines affections des annexes chez la femme.

Nous pensons faire œuvre utile en individualisant ainsi ces phénomènes encore peu étudiés et en apportant quelques possibilités thérapeutiques.

*
**

D'après LECÈNE, l'alcool et l'opium constituaient, au début du XIX^e siècle, les deux meilleurs moyens dont disposait la chirurgie et la médecine pour diminuer la douleur.

Les découvertes faites en chimie depuis le début du XX^e siècle ont permis d'étudier des séries de corps analgésiques ou sédatifs capables d'exercer une action élec-

tive sur la douleur sans atteindre la conscience ou en provoquant un sommeil voisin du sommeil naturel.

Parmi ces corps, les dérivés de la manolyurée : les barbituriques, dont l'introduction dans la thérapeutique remonte au début du siècle, ont l'avantage d'agir à la fois contre la douleur et contre l'insomnie, symptômes bien souvent associés.

Nous nous occuperons plus particulièrement dans ce travail de l'un d'entre eux : l'acide cyclopentenylallyl barbiturique, et de ses dérivés.

Nous diviserons ce travail en quatre parties. La première sera consacrée à l'étude des phénomènes douloureux observés dans les annexites ; la seconde aux traitements médicaux de ces affections. Nous étudierons sommairement dans la troisième partie les caractères chimiques et les propriétés physiologiques des composés utilisés. Enfin la quatrième partie, qui constitue plus particulièrement notre apport expérimental personnel, résume nos observations sur le sujet.

CHAPITRE PREMIER

LA DOULEUR DANS LES ANNEXITES

I. — GÉNÉRALITÉS ET CLASSIFICATION DES ANNEXITES

« Lorsque le 11 février 1872, LAWSON-TAIT fit sa première opération d'ablation des annexes, il n'eut point seulement le mérite d'innover une intervention féconde en résultats, du coup, il établit, en pathologie pelvienne, l'individualité de la salpingite, son importance étiologique comme foyer initial, comme facteur de la transmission infectieuse, et, dans la majorité des cas, sa prédominance comme lésion extirpable. » (FORGUE).

Ainsi, dès la fin du XIX^e siècle, la salpingite était bien individualisée et les travaux nombreux effectués par la suite s'attachèrent plus particulièrement à l'étude bactériologique des phénomènes inflammatoires ainsi mis en évidence.

Deux infections principales sont à l'origine des salpingites : ce sont la blennorragie et les infections puerpérales.

L'envahissement des trompes par le gonocoque favorisé par la fatigue et le surmenage, est en général insidieux et lent. C'est par continuité que le microbe arrive au niveau de la muqueuse tubaire.

Au contraire, dans l'infection puerpérale, qu'elle soit post-partum, post-abortion ou d'origine opératoire, il y a en général une plaie favorisant la pénétration du streptocoque et par suite les phénomènes sont plus aigus et souvent diffus. Il en résulte d'ailleurs fréquemment un phlegmon du ligament large et une pelvi péritonite. A ces deux grandes causes viennent s'ajouter d'autres facteurs étiologiques plus rares : la tuberculose, les infections intestinales, en particulier colibacillose, et enfin les infections générales.

FORMES ANATOMIQUES.

On distingue, en premier lieu, deux formes suivant que la trompe perméable ou non laisse passer les liquides secrétés ou au contraire les retient : ce sont les annexites sans rétention et avec rétention.

Une troisième forme est due à la fréquence des lésions de voisinage à cause de la situation intrapéritonéale de ces organes et de leurs rapports importants.

a) *Les annexites sans rétention* comprennent des lésions des trompes (salpingites purulentes, catarrhales, hypertrophiques ou atrophiques) et des lésions des ovaires (ovarites hypertrophiques ou atrophiques).

b) *Les annexites avec rétention*; la rétention peut se porter sur la trompe, sur l'ovaire ou sur les deux à la fois (hydrosalpinx, pyosalpinx, ovarite kystique, abcès de l'ovaire, salpingo-ovarite kystique, salpingo-ovarite purulente).

c) *Salpingo-ovarite avec lésions de voisinage*; il y a association fréquente entre les lésions inflammatoires

des annexes et les lésions d'entéro et de péricolites, les lésions péritonéales et épiploïques, les diverses suppurations pelviennes, sans oublier le « flirt appendiculo-ovarien ».

FORMES CLINIQUES.

On distingue habituellement dans les annexites des formes *suraiguës* ou septicémiques ; ce sont celles qu'on rencontre dans les cas d'infection puerpérale ; des formes *aiguës* reconnaissant outre cette même cause les infections d'origine intestinale, gonococcique et tuberculeuse. Enfin les formes *chroniques*, les plus importantes mais aussi les plus difficiles à diagnostiquer par suite de la plus grande fréquence des associations étiologiques. On y distingue des formes inflammatoires, hémorragiques et névralgiques. Ce sont principalement ces dernières formes qui nous intéressent ici.

PHÉNOMÈNES DOULOUREUX DANS LES ANNEXITES.

On peut dire actuellement que la majeure partie des douleurs observées dans les affections pelviennes ont pour organe une lésion organique, si petite soit-elle. Leur importance s'explique par la riche innervation centrale et sympathique de toute la région, innervation bien étudiée par F. JAYLE en 1933 (2).

On peut séparer dans l'ensemble des phénomènes observés au cours des annexites, deux ordres de symptômes.

D'une part, et ce sont les plus importants, des douleurs localisées à la sphère génitale ou à son voisinage immédiat ; d'autre part, des phénomènes de propagation que nous étudierons sous le nom de douleurs extra-pelviennes.

A) Douleurs abdomino-pelviennes

Elles sont de caractères variables suivant leur origine : nous distinguerons avec COLONERY et DOUAY (3), trois formes :

1° Douleurs d'origine inflammatoire.

Elles se traduisent par des sensations de pesanteur au niveau de l'hypogastre, les côtés du ventre sont sensibles. La malade se plaint de douleurs violentes et surtout tenaces au niveau de la région lombaire ; elles sont d'ailleurs diminuées plus ou moins dans le décubitus dorsal. Il peut exister des irradiations crurales et fessières, revêtant parfois la forme des névralgies iliolumbaires ou sciatiques. Certaines malades ont de la cystalgie et rectalgie, ainsi que l'on observe souvent dans les salpingites à situation basse.

Dans la règle, les douleurs augmentent durant les périodes menstruelles.

2° Congestions pelviennes.

Les douleurs sont dans ce cas sous la dépendance de troubles circulatoires généraux et sont fréquemment la conséquence d'un excès de fatigue physique. Elles sont

d'autre part favorisées par une position vicieuse de l'utérus.

Les sensations de pesanteur pelvienne et les douleurs périnéales qui y sont observées sont augmentées fortement par la station debout.

La persistance et l'intensité de ces douleurs entraînent assez fréquemment des troubles du caractère de la malade.

3° *Les névralgies pelviennes.*

Ces formes névralgiques sont indépendantes de toute lésion ; elles entraînent en général une asthénie et un amaigrissement importants. On les considère classiquement comme des hypersympathicotonies et la thérapeutique se borne en l'administration de médicaments à action sédatrice sur le sympathique.

B) *Douleurs extra-pelviennes*

Ces phénomènes douloureux apparaissant à distance du foyer génital et des organes en connexion immédiate, ont été mis en évidence par les travaux de LAFFONT (4) et de son élève EZES (5) en 1931.

En Angleterre, MARCUS (6), en 1923, et THÉOBALD (7), en 1936, devaient également contribuer à la connaissance de ces phénomènes de propagation.

On peut distinguer dans ces douleurs propagées des viscéralgies et des dermalgies.

Viscéralgies propagées d'origine génitale.

Ce sont des troubles digestifs se traduisant par des

douleurs épigastriques, des troubles circulatoires avec des palpitations douloureuses, des troubles nerveux, névralgies, rachialgie et principalement des migraines fréquentes.

Dermalgies.

La plus fréquente des localisations est la douleur scapulaire surtout localisée à droite. Plus rarement on a observé des douleurs brachiales, de la voûte plantaire sus malléolaire, etc.

On s'est demandé quelles étaient les voies de la sensibilité suivies par ces excitations annexielles. Pour LAFFONT il y a deux trajets possibles.

Dans l'un, l'incitation passerait dans le plexus sympathique qui entoure l'artère spermatique, puis elle gagnerait le sympathique périaortique, remonterait le long de l'aorte, franchissant le diaphragme et atteignant les nerfs intercostaux supérieurs.

Dans l'autre, l'excitation passerait des nerfs utéro-ovariens aux nerfs intermésentériques anastomosés avec les nerfs lombaires, au plexus solaire et aux nerfs intercostaux par les splanchniques.

La pathogénie de ces douleurs est liée aux déplacements des annexes au cours de l'affection. On distingue en effet, du point de vue topographique, deux variétés: les salpingites hautes et les salpingites basses. Dans les premières, les trompes sont dans la fosse iliaque ; dans les secondes, elles sont tombées dans le Douglas par suite d'un relâchement de l'appareil ligamenteux.

ASTERIADES (8) a montré, en 1920, à la suite des tra-

vaux de VILLARD, que la salpîngite basse était la forme douloureuse, alors que dans la forme haute les phénomènes douloureux étaient très réduits.

La pathogénie se rattacherait à quatre grandes causes :

1° La plus importante serait la sensibilité classique du Douglas par suite de la proximité des plexus sacré et hypogastrique. Ce cul de sac étant obligé de se distendre pour recevoir la trompe prolabée, celle-ci exerçant une pression sur les nerfs voisins du plexus qui réagissent par des phénomènes sensitifs douloureux ;

2° Il y aurait des pincements douloureux des trompes et des ovaires ; ces deux organes étant pénétrés et entourés de filets nerveux ;

3° La sensibilité des ligaments utéro-sacrés ;

4° Des possibilités de lésions concomitantes.

En résumé, les affections annexielles apparaissent comme susceptibles d'entraîner des phénomènes douloureux très variés en intensité et en position. Tous ces troubles peuvent être réduits ou même supprimés par une thérapeutique appropriée, comme nous le montrons plus loin.

CHAPITRE II

LE TRAITEMENT MÉDICAL DES ANNEXITES

Nous nous sommes proposé dans ce travail d'apporter une contribution au traitement des phénomènes douloureux accompagnant les annexites.

Il va sans dire que cette thérapeutique essentiellement symptomatique ne saurait constituer à elle seule le traitement de cette affection, en particulier pour les annexites inflammatoires.

Il nous a paru intéressant d'envisager ici, tout au moins sommairement, les différents modes de traitement qui sont aujourd'hui à la portée du clinicien. Nous laisserons de côté le traitement chirurgical qui s'imposera en cas d'échecs des traitements conservateurs.

*
**

On distingue habituellement deux groupes de traitement :

1° Les traitements biothérapiques qui comprennent la sérumthérapie, la vaccinothérapie et la colloïdothérapie ;

2° Les traitements physiothérapiques comprenant l'ac-

tinothérapie, l'électrothérapie, la rénothérapie et la manothérapie.

Un certain nombre de ces traitements sont douloureux par eux-mêmes, et parfois difficilement supportés ; nous y reviendrons un peu plus loin et nous montrerons dans un prochain chapitre les avantages de l'association avec une thérapeutique antalgique.

LA VACCINOTHÉRAPIE

Reposant sur la formation d'anticorps spécifique dans l'organisme malade sous l'influence d'injections de toxines microbiennes, elle ne donnera ses effets que si l'organisme est capable de lutter avec des réserves nutritives et leucocytaires suffisantes.

La vaccinothérapie non spécifique ne semble agir que par un phénomène de choc colloïdoclasique, elle ne sera utilisée que lorsque l'identification du virus est impossible. On utilisera fréquemment des auto-vaccins préparés avec les sécrétions de la malade elle-même.

En général, on pratique la vaccination locale vraie (applications intra-utérines de bouillons vaccins) combinée à la vaccination générale hypodermique.

Technique et posologie.

On peut pratiquer l'injection par voie sous-cutanée ou intra-musculaire. Minimales au début, les doses sont progressivement augmentées jusqu'à la cinquième. On pratique en général une quinzaine d'injections espacées

sur deux mois. Dans les cas tenaces, après un repos variant de 4 à 8 mois, on exécute une deuxième série d'injections avec des doses plus importantes en principe, sauf à diminuer en cas de réaction trop violente.

Les infections aiguës doivent être traitées par des doses très faibles et fréquemment répétées ; les infections chroniques par des doses plus fortes et plus espacées. Le traitement sera interrompu pendant les règles, sera repris ensuite à des doses légèrement inférieures à celles des dernières injections prémenstruelles.

Le diabète, les lésions organiques graves constituent des contre-indications relatives.

SÉRUMTHÉRAPIE

Elle est recommandée dans les cas graves, d'emblée elle produit une immunité passive et passagère par suite de la destruction des anticorps.

Elle risque d'entraîner des accidents sériques graves.

On emploie, suivant les cas, le sérum antistreptococcique, le sérum polyvalent de LECLAINCHE et VALLÉE ou le sérum antigangréneux polyvalent.

Technique et posologie.

On injectera des doses fortes d'emblée, d'ailleurs proportionnelles à la gravité de l'infection. On peut employer jusqu'à 100 cc. de sérum antistreptococcique de l'Institut Pasteur étagé dans la journée, suivi de 60 cc. par jour pendant les deux à trois jours qui suivent.

Les injections doivent être faites lentement sous la

peau de l'abdomen, assez haut pour que la douleur persistant à la piqûre ne vienne pas contrarier un examen gynécologique ultérieur.

DIATHERMOTHÉRAPIE

Son application répond essentiellement aux formes névralgiques non inflammatoires, mais ne se limite pas à ces cas.

Combinée à la vaccinothérapie générale, elle la transforme partiellement en une vaccinothérapie locale par la congestion passive des tissus qu'elle entraîne.

Par ailleurs, la température de 40-41° qu'il est possible de réaliser, suffit théoriquement à tuer les gonocoques.

La diathermie présente une action analgésiante due aux courants de haute fréquence, qui la rend plus particulièrement précieuse dans les formes névralgiques.

Technique.

Deux procédés ont été envisagés. On peut placer une électrode abdominale et l'autre dans la région sacro-iliaque, ou bien remplacer l'électrode abdominale par une électrode vaginale constituée par un ovule métallique ou une bougie de HEGARD.

La durée de la séance oscille entre 20 et 40 minutes, suivant la tolérance de la malade ; les intensités entre 1,5 et 3 ampères.

Il nous a paru intéressant de préciser le traitement en fonction de la forme et de son étiologie. C'est ce que résument les tableaux I et II respectivement pour les formes aiguës et chroniques.

Bien entendu, le traitement symptomatique de la douleur tel que nous allons l'envisager maintenant, sera en outre appliqué systématiquement et en cas de nécessité dans chaque cas.

TABEAU I. — LE TRAITEMENT DANS LES ANNEXITES AIGUES

Formes étiologiques	Variétés cliniques	TRAITEMENT LOCAL	Traitement général
F. puerpérales et post-opératoires.	Congestive avec rétention.	Evacuation utérine — vaccinothérapie locale — glace sur le ventre.	Evacuations intestinales, toniques, diurétiques.
	Avec rétention, sans réaction péritonéale. Avec rétention et réaction péritonéale.	Injection chaude d'eau salée — vaccinoth. locale — rayons I. R. — cataplasmes chauds. Glace — intervention sérumthérapie.	Diète hydrique.
	Sans rétention.	Vaccinoth. spécifique ou mixte — injections chaudes permanganate — diathermie dès que possible.	
F. blennorragiques.	Avec rétention.	Vaccinoth. — diathermie — injections chaudes — interventions.	
F. intestinales.		Vaccinoth. polyvalente.	Régime — lavements — diète.
F. tuberculeuses.			Repos — alimentation — toniques.

TABLEAU II.

LE TRAITEMENT DE BASE DANS LES ANNEXITES CHRONIQUES

Formes Etiologiques	Traitement local	Traitement général
Post-partum Post-abortion Post-opératoires.	Vaccinoth. mixte — diathermie.	
Blennorragiques.	Vaccinoth. spécifique ou mixte -- dia- thermie.	
Intestinales.	Vaccinoth. mixte (sta- phylo, strepto, co- li...)	Appendicectomie — régimes cures thermales (Chatel- Guyon, Plombières, Vichy).
Tuberculeuses.	U. V. et radiothérapie sur l'abdomen.	Traitement général de la tuberculose.
Névralgiques.	U. V. et diathermie.	

ESSAIS D'ANALGÉSIE PAR LA CYCLOPENTENYLALLYLMALONYLURÉE ET SES COMBINAISONS

L'acide cyclopentenyl-allyl-barbiturique

$$\begin{array}{c}
 \text{CH} = \text{CH} - \text{CH} \\
 \downarrow \quad \quad \quad \diagdown \\
 \text{CH}^2 = \text{CH}^2 \quad \quad \quad \text{CO} - \text{NH} \\
 \quad \quad \quad \diagup \quad \quad \quad \diagdown \quad \quad \quad \diagup \quad \quad \quad \diagdown \\
 \text{CH}^2 = \text{CH} - \text{CH}^2 - \text{C} \quad \quad \quad \text{CO} - \text{NH} \quad \quad \quad \text{CO}
 \end{array} \quad (1)$$
$$\begin{array}{c}
 \begin{array}{ccccc}
 & & (4) & & (8) \\
 R & & & CO & - & NH & & (2) \\
 & (5) & & & & & & \\
 & \diagdown & & \diagup & & \diagdown & & \diagup \\
 & C & & & & C & & CO \\
 & \diagup & & \diagdown & & \diagup & & \diagdown \\
 R' & & CO & - & NH & & & \\
 & & (6) & & (7) & & &
 \end{array}
 \end{array}
 \quad (11)$$

dont les premiers éléments furent étudiés par FISCHER et Von MEHRING en 1903.

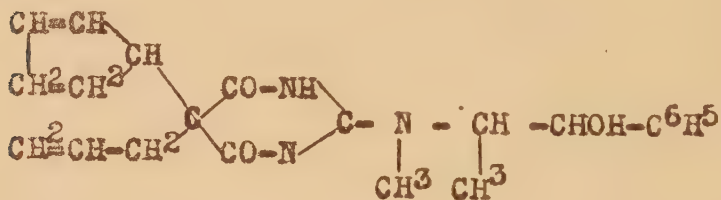
La présence des deux groupements « allyle » et « Δ-2 cyclopentenyl » substitué au carbone 5 (formule II) lui confère des propriétés physiologiques très intéressantes et d'ailleurs prévisibles à la suite des travaux de Tiffeneau, Shonle, Volwiller.

L'acide cyclopentenyl-allyl-barbiturique est un corps blanc cristallin, fondant à 139-140° et capable de donner des combinaisons définies avec un certain nombre de bases minérales et organiques.

Nous envisagerons ici deux combinaisons de cet acide :

Le cyclopentenyl-allyl-barbiturate d'éphédrine

C'est un sel bien défini répondant à la formule développée suivante :

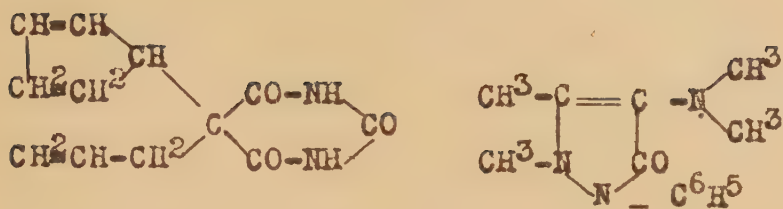


c'est un corps cristallisé fondant à 115°, peu soluble dans l'eau, mais soluble dans l'alcool (P. ROLLAND et R. VIEILLEFOSSE, inédit).

100 gr. de sel correspondent à 41 gr. 36 d'éphédrine base et 58 gr. 64 d'acide cyclopentenylallylbarbiturique.

Le cyclopentenyl-allyl-barbiturate de phényl diméthyl-diméthylaminopyrazolone (hypalène)

C'est une combinaison complexe moléculaire d'acide cyclopentenylallylbarbiturique et de pyramidon :



Elle contient 50 % de chacun des deux constituants.

II. — ETUDE PHYSIOLOGIQUE

L'étude physiologique de l'acide cyclopentenyl-allylbarbiturique et de ses sels a été faite par Pierre ROLLAND et Roger VIEILLEFOSSE (10) (*).

L'acide étant pratiquement insoluble, c'est surtout à son sel de soude qu'on a eu recours pour l'étude pharmacologique.

De tous les dérivés de la malonylurée, l'acide cyclopentenylallylbarbiturique se classe parmi ceux qui possèdent le plus haut coefficient thérapeutique. Ce coefficient est en effet voisin de 4, c'est-à-dire que la dose minima mortelle est quatre fois supérieure à la dose minima anesthésique.

A titre de comparaison, indiquons que le coefficient thérapeutique du véronal (diethyl barbiturique) déterminé dans les mêmes conditions (essais sur les rats), est voisin de 2, celui du Nembutal (éthyl-I-méthylbutylbarbiturique), considéré comme un des dérivés les plus sûrs, de 3.

En intraveineuse chez le chien, le cyclopentenyl-allyl-

(*) Nous nous bornons à en donner un bref aperçu.

barbiturate de soude provoque le sommeil anesthésique pour une dose de 2 centigrammes par kilo environ ; la perte de la sensibilité s'établit en un temps variant de 3 à 15 minutes.

L'injection intramusculaire ou intrapéritonéale nécessaire, pour obtenir l'anesthésie complète, des doses plus élevées (au moins 4 centigrammes par kilo) ; l'anesthésie n'apparaissant alors qu'au bout de 20 à 30 minutes.

Pour une dose de 2 centigrammes par kilo, la durée d'anesthésie est voisine de 10 minutes. Elle atteint 2 à 3 heures pour une dose de 6 centigrammes par kilo.

III. — ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

Influence sur la pression artérielle.

L'injection intraveineuse des dérivés de la malonylurée provoque, surtout si elle est pratiquée rapidement, une chute de la pression artérielle. Cette baisse de pression qui peut atteindre 30 millimètres de mercure n'est que temporaire, et la remontée se fait en quelques minutes. C'est ce qui a été observé avec le cyclopentenylallylbarbiturate de soude sur chien chloralosé.

Cette chute de pression n'apparaît pas avec les autres voies d'introduction (intramusculaire, intrarectale, etc.) ou même par la voie intraveineuse lorsque l'injection est poussée très lentement.

Modifications respiratoires.

L'action des barbituriques sur le centre respiratoire se traduit en général par une dépression.

La plupart de ces dérivés provoquent d'ailleurs la mort par paralysie respiratoire.

En fait, il faut atteindre des doses sérieuses pour observer cette action : avec le cyclopentenylallylbarbiturate de soude, la dépression ne devient sensible, chez le chien chloralosé, qu'avec une dose de 5 centigrammes par kilo ; c'est-à-dire une dose de moitié inférieure à la dose mortelle.

C'est dire que cette action ne saurait entrer en ligne de compte dans la thérapeutique envisagée ici où l'on utilise des doses incomparablement plus faibles : moins de 1 centigramme par kilo au maximum.

Action sur l'excitabilité vago-sympathique.

Elle est insignifiante aux doses thérapeutiques ; il y aurait peut-être une légère diminution d'excitabilité du vague après injection de doses fortes.

Action sur le sang et les organes.

Aux doses courantes utilisées en thérapeutique, on n'observe aucune modification de la formule sanguine. Par intoxication chronique, avec des doses anesthésiques répétées tous les jours, on obtient, au bout de 4 à 5 jours, une légère anémie et une hypermononucléose se résorbant d'ailleurs l'une et l'autre après quelques jours de repos.

Les mêmes principes valent du point de vue anatomopathologique. Seule l'intoxication chronique obtenue par des injections journalières poursuivies pendant un mois (étude faite sur le cobaye) permet de montrer une

atteinte légère de certains organes : foie, rein, poumon, se traduisant surtout par de la congestion passive.

Le sel d'éphédrine

Il possède, quoique un peu atténuée par la combinaison, l'action hypertensive de la base ou des autres sels d'éphédrine (sulfate, chlorhydrate). La respiration n'est pas influencée par des doses faibles. Elle devient superficielle et lente au voisinage de 35 milligrammes par kilo, au point d'entraîner la mort en apnée.

On n'observe aucune arythmie cardiaque au cours des injections intraveineuses de ce sel, alors que le phénomène est constant avec les sels minéraux d'éphédrine. Il y aurait une action protectrice déjà signalée par SEEVERS et MEEK (11) pour l'addition de différents barbituriques à des doses submortelles d'éphédrine.

L'hypalène

L'action potentialisante du pyramidon sur les acides barbituriques a été particulièrement étudiée par E. STARKENSTEIN et KLIMESCH (12).

L'action hypnotique et analgésique est renforcée et plus rapide, ainsi qu'il est habituel de l'observer chaque fois qu'on associe deux médicaments appartenant à un même groupe pharmacologique (loi de BURGI).

La toxicité ne paraît pas sensiblement modifiée par la combinaison.

IV. — ETUDE CLINIQUE

Les applications thérapeutiques de l'acide cyclopentenylallylbarbiturique et de ses sels sont multiples et ont été étendues à tous les domaines de l'analgésie et de l'hypnose.

Roger DRIZARD (13), en 1934, montrait les possibilités d'emploi de ces corps dans l'analgésie générale en remplacement de la morphine.

Pierre ROLLAND et Roger VIEILLEFOSSE ont obtenu d'intéressants résultats avec l'acide cyclopentenylallylbarbiturique comme préanarcotique préparatoire à l'anesthésie générale par inhalation.

Louis VIARDOT (14), en 1937, a étudié l'*hypalène* et une combinaison à base de cyclopentenyl-allyl-barbiturate d'éphédrine (*cystocones*) dans l'analgésie obstétricale.

Tous ces travaux et un certain nombre d'expériences inédites ont montré la parfaite innocuité de ces dérivés, répondant au vieil adage médical : « primum non nocere ».

CHAPITRE IV

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Les résultats de cette étude reposent sur 12 observations. Nous avons employé successivement ou concurremment la voie buccale et la voie rectale.

Les formes pharmaceutiques employées étant les suivantes :

1° *Comprimés.*

Ils étaient dosés à 15 centigrammes de cyclopentenylallyl-barbiturate de pyramidon, soit 7,5 centigrammes de chacun des deux constituants.

2° *Suppositoires (2 formes).*

a) suppositoires « Hypalène » :

acide cyclopentenylallylbarbiturique : 0 gr. 10;

cyclopentenylallylbarbiturique de pyramidon : 0 gr. 10.

b) suppositoires « Cystocones » :

acide cyclopentenylallylbarbiturique : 0 gr. 125;

cyclopentenylallylbarbiturique d'éphédrine : 0 gr. 05;

extrait de belladone total : 0 gr. 02 ;

paraaminobenzoyldibutylaminopropanol base : 0 gr. 02,

soit 15 centigrammes d'acide cyclopentenylallylbarbiturique dans chacune des deux formes de suppositoires.

LES TECHNIQUES D'ANALGÉSIE

Ainsi que nous l'avons montré dans les chapitres I et II, nous pouvons distinguer dans les phénomènes douloureux, ceux qui sont spontanés (annexités névralgiques) et ceux qui sont provoqués par le traitement.

Les premiers, d'allure chronique, ont été traités, en général, par des suppositoires : soit suppositoire *Hypalène*, soit suppositoire *Cystoconè*.

Au contraire, les seconds, d'allure plus aiguë, nous ont paru justiciables d'un mode d'introduction mixte plus puissant et plus rapide.

KIRSCHNER (15) a en effet montré les avantages procurés par l'utilisation de plusieurs voies d'introduction dans l'organisme des agents anesthésiques ou analgésiques.

Il a mis en évidence, en particulier, les bons résultats obtenus par la combinaison de la voie rectale et de la voie veineuse.

Dans un travail déjà cité, Louis VIARDOT (14) a confirmé pour l'acide cyclopentenylallylbarbiturique et ses dérivés les avantages de l'introduction mixte rectale et buccale.

RÉSULTATS

Dans les douleurs spontanées des annexités névralgiques, l'administration d'un suppositoire tous les soirs

calme puis supprime les douleurs en quelques jours ; les patientes nerveuses et présentant de l'insomnie sont calmées très rapidement et voient leur insomnie disparaître.

Les douleurs provoquées par la diathermothérapie ont été remarquablement supprimées dans la majorité des cas, par l'administration d'un suppositoire la veille au soir et d'un second suppositoire ou de deux comprimés le matin du traitement.

OBSERVATIONS

Toutes ces observations ont été prises dans le service de M. le Professeur agrégé HEITZ-BOYER.

OBSERVATION N° 1

Mme L. P., âgée de 25 ans.

Antécédents : deux enfants et une fausse couche curettée il y a six mois.

Le 2 mars 1937, la malade vient consulter pour :

- des douleurs lombaires bilatérales, continues, non calmées par le repos au lit, mais augmentées par la fatigue.
- des douleurs bilatérales dans le bas ventre, intermittentes augmentées par la marche, calmées par le décubitus dorsal.
- de la dysménorrhée.

A l'examen : on trouve un gros col ulcéré au niveau de la lèvre supérieure, une exo et une endo cervicite intense, des culs de sac latéraux douloureux au toucher mais cependant souples. Le prélèvement montre des polynucléaires et une flore microbienne intense.

Traitement : on pratique des injections de TERPINOL, tampon et lavage à l'oxycyanure au 1/5000 tous les deux jours pendant quinze jours.

Pour calmer les douleurs on administre le 7 mars à 10 heures du soir un suppositoire Cystocone.

Les douleurs diminuent d'intensité, la malade s'endort une heure plus tard d'un sommeil calme et jusqu'au lendemain matin. Un deuxième suppositoire administré le lendemain à 16 heures supprime complètement les douleurs.

15 jours plus tard, la malade revient ; elle présente une légère amélioration des signes physiques mais les douleurs sont réapparues.

On prescrit alors 10 séances de rayons U.V. intracervical.

Dès la première séance, la malade s'agite et les douleurs persistant par la suite, on lui administre un suppositoire Hypalène qui fait disparaître les douleurs en une demi-heure et permet à la malade de rentrer chez elle.

Deux jours plus tard, une heure avant la seconde séance on donne un suppositoire Cystocone ; la malade ne ressent plus aucune douleur.

On a continué de même les jours suivants avant les séances de rayons U.V. Le traitement est ainsi facilement supporté et les douleurs ont presque disparu.

Le 22 juin, il y a réapparition des douleurs lombaires, surtout à gauche et des douleurs dans le bas-ventre à droite. Il y a une leucorrhée abondante, de la constipation et l'endocervicite persiste.

Un prélèvement montre la présence de diplobacille gram +, de bacilles du type coli gram — et de polynucléaires.

On refait des lavages à l'oxycyanure de mercure puis le 24 juin on commence des séances de diathermothérapie. La première séance de 10 minutes est extrêmement douloureuse et l'on administre immédiatement un suppositoire Cystocone et 2 comprimés d'Hypalène qui font disparaître les douleurs en 20 minutes.

Pour les séances suivantes on donne un suppositoire Cystocone une heure avant le traitement diathermique. La malade ne souffre plus du tout et supporte aisément les 8 séances suivantes.

OBSERVATION N° 2

Madame B. J..., âgée de 29 ans.

Antécédents : un enfant et une fausse couche spontanée, non curettée, il y a 15 mois.

Le 1^{er} juin 1937, la malade vient consulter pour :

- des douleurs lombaires plus accusées du côté gauche.
- des douleurs abdominales et du bas-ventre, surtout du côté gauche, intermittentes, plus marquées après la fatigue, légèrement calmées par le repos au lit.
- des phénomènes de cystite avec hématurie terminale, cystalgie, pollakiurie.
- de la constipation.

A l'examen : on observe un col énorme et déchiqueté, une leucorrhée intense et de l'endocervicite.

Le toucher vaginal montre l'existence d'une annexite bilatérale plus accentuée à gauche.

Le prélèvement pratiqué le lendemain a montré la présence de diplobacilles gram négatifs et de nombreux polynucléaires.

L'examen cytobactériologique des urines donne du colibacille en abondance et des polynucléaires.

Traitement : on prescrit des installations de nitrate d'argent au 1/500 puis au 1/200, des lavages à l'oxycyanure de mercure au 1/5000, des injections vaginales avec tamponnement.

On administre tous les soirs, et pendant une semaine, un suppositoire CYSTOCONE qui soulage la malade.

Le 15 juin, pour rendre plus aisée l'application des séances de diathermie, on administre à la malade un suppositoire HYPALENE la veille à 22 heures, et un suppositoire CYSTOCONE le lendemain matin, une heure avant la séance.

Cette technique est répétée deux fois par semaine ; les 12 séances ont été supportées sans douleurs ; la malade pouvant vaquer à ses occupations dans les intervalles, comme d'habitude.

Un examen pratiqué le 9 juillet montre :

- une endocervicite très atténuée.
- des culs de sac non empâtés, non sensibles.
- les phénomènes de cystite ont disparu, et surtout, il y a suppression complète des douleurs, la malade étant considérée comme guérie.

OBSERVATION N° 3

Madame J. S..., âgée de 30 ans.

Antécédents : un enfant et 4 fausses couches provoquées, dont la dernière a été curettée 5 mois auparavant.

Le 7 juin 1937, la malade vient consulter pour :

— des douleurs continuelles dans le bas-ventre, du côté droit.

— une leucorrhée jaunâtre intense.

— des phénomènes de cystite.

— une constipation intense.

— un état de nervosité très marquée avec insomnie et dystonie vagosympathique.

A l'examen : on observe un col gros, très rouge, présentant une endo et exocervicité ; le cul de sac latéral droit est empâté et très douloureux, celui de gauche est sensible. Le prélèvement pratiqué le lendemain montre la présence de cocci gram négatifs avec de nombreux polynucléaires.

Traitement : on institue le traitement habituel de la colibacillose et de la métrite, le 10 juin ; on fait prendre à la malade 2 comprimés d'Hypalène le matin et un suppositoire d'Hypalène à 21 heures.

Les phénomènes douloureux disparaissent pour faire place à un sommeil calme jusqu'au lendemain matin. La malade est tranquille et ne ressent plus aucune douleur.

Il y a cependant une légère reprise des douleurs du bas-ventre et de la cystalgie dans la soirée, qui s'atténuent après l'absorption de 2 comprimés d' Hypalène et d'un supposi-

toire Cystocone ; la malade présentant un peu d'insomnie, on lui administre dans la nuit, à 2 heures du matin, un suppositoire d'Hypalène qui entraîne immédiatement le sommeil ; il n'y a plus aucune douleur au réveil.

Le traitement est continué sans difficultés pendant 10 jours, la malade utilisant un suppositoire d'Hypalène tous les soirs : l'insomnie et la nervosité ont complètement disparu.

Un mois plus tard, on réussit à compléter son traitement par des séances de diathermothérapie accompagnées d'une analgésie réalisée de la façon suivante :

On administre pendant la durée du traitement, deux fois par semaine, un suppositoire Hypalène la veille au soir de l'application diathermique, et deux comprimés d'Hypalène le matin, une demi-heure environ avant le début du traitement. — Celui-ci fut très bien supporté par la malade qui put enregistrer la suppression complète de tous les phénomènes douloureux.

OBSERVATION N° 4

Madame D. B..., âgée de 34 ans.

Antécédents : une fausse couche spontanée il y a un an fut suivie de métrite traitée.

Le 7 avril 1937 : la malade vient consulter pour :

— des douleurs dans le bas-ventre.

— une leucorrhée jaunâtre abondante.

A l'examen : on note de l'exocervicite et le cul de sac de Douglas est douloureux.

Le prélèvement pratiqué le surlendemain montre la présence de gonocoque en abondance avec des polynucléaires.

Traitement : on institue un traitement blennorragique avec des lavages au permanganate de potasse au 1/5000 tous les jours et un tamponnement 3 fois par semaine. — On administre un suppositoire Cystocone le soir avant de se coucher pendant les six premiers jours. — Les douleurs sont supprimées.

La malade est revue le 15 mai ; la leucorrhée a diminué. On observe encore une grosse métrite et des œufs de Naboth. Le prélèvement montre l'existence de diplobacilles gram négatifs associés aux polynucléaires, mais pas de gonos visibles.

Un étincelage du col est pratiqué le 20 mai, mais les douleurs reprennent. On prescrit alors la diathermie, cha-

que séance étant précédée de l'application d'un suppositoire Cystocone 6 heures avant son début.

Après 10 séances réparties en 5 semaines, on note la disparition totale des douleurs ; les suppositoires Cystocone ont facilité le traitement en soulageant la douleur.

OBSERVATION N° 5

Madame D. J..., âgée de 33 ans.

Antécédents : Une grossesse extra-utérine opérée en 1929.

Le 5 mai 1937 : La malade vient consulter pour :

- des douleurs dans le bas-ventre du côté droit, douleurs plus marquées après la marche ;
- de la leucorrhée ;
- de la dysurie ;
- des insomnies.

A l'examen : On décèle une Bartholonite gauche.

Traitement : On institue le traitement de la blennorragie ; on pratique des injections d'eau peptonée tous les deux jours et des pulvérisations à la glycérine phéniquée deux fois par semaine. On administre un suppositoire d'Hypalène tous les soirs ; dès le premier jour, les douleurs ont diminué d'intensité, l'insomnie a disparu.

Le 20 mai, on prescrit une série de séances de diathermie complétées par l'administration de suppositoires et de comprimés d'Hypalène : un suppositoire la veille au soir et deux comprimés le matin, une heure avant l'application diathermique. Les douleurs et l'insomnie disparaissent dès les premières applications.

Le 25 juin, on note la disparition absolue des signes fonctionnels et une amélioration notable des signes physiques.

OBSERVATION N° 6

Madame B. G..., âgée de 27 ans.

Antécédents : Une fausse couche provoquée il y a un an, suivie de métrite soignée par ailleurs.

Le 27 septembre 1937, la malade vient consulter pour :
— des douleurs intenses et continues dans le bas-ventre du côté droit ;
— une leucorrhée abondante.

A l'examen : On observe la présence d'une ulcération siégeant sur la lèvre supérieure du col, des œufs de Naboth et une salpingite droite. Le prélèvement montre du colibacille avec de nombreux polynucléaires.

Traitement : On traite la colibacillose et la métrite ; on prescrit des suppositoires Cystocone et Hypalène pour supprimer les phénomènes douloureux : un suppositoire Hypalène le soir, un Cystocone le matin. On note une amélioration très nette dès le premier jour, suivie, au bout de 2 jours, de la suppression des phénomènes douloureux. Du 4^e au 8^e jour, on ne donne plus qu'un seul suppositoire Cystocone par 24 heures.

L'analgésie étant parfaite, on procède, le 15 octobre, à l'étincelage du col utérin.

On note, au toucher, un empâtement du cul de sac latéral droit qui est sensible, et l'on commence le lendemain une série de séances de diathermothérapie en conseillant l'application d'un suppositoire Cystocone, le matin de chaque séance.

Depuis, la malade est complètement soulagée.

OBSERVATION N° 7

Madame B. L..., âgée de 24 ans.

Antécédents : Une fausse couche un an auparavant.

Le 12 mai 1937, la malade vient consulter pour :

- des douleurs violentes dans le bas-ventre, des deux côtés, plus intenses après la marche ;
- de la dysurie ;
- une leucorrhée jaunâtre.

A l'examen : On trouve une exo et endo cervicite intense, des culs de sac latéraux très douloureux et empâtés. Un prélèvement montre la présence de gonocoque en abondance et de très nombreux polynucléaires.

Traitement : Dès le lendemain, on pratique le traitement habituel de la blennorragie, et l'on administre chaque jour, pendant une semaine, un suppositoire Cystocone.

Les douleurs sont atténuées, et la malade peut suivre son traitement ; elle est revue après trois semaines : le prélèvement ne montre plus, à ce moment, que la présence de polynucléaires altérés.

Les symptômes douloureux ont beaucoup diminué ; la dysurie a complètement disparu.

On prescrit alors une série de 12 séances de diathermie à raison de 2 séances par semaine, avec administration préalable, le matin de chaque séance, d'un suppositoire Cystocone.

Revue régulièrement au cours du traitement, la malade nous a fait part de la disparition de ses phénomènes douloureux ainsi que de l'amélioration de son état général.

OBSERVATION N° 8

Madame M. L..., âgée de 29 ans.

Antécédents : Métrite traitée il y a deux ans ; une fausse couche provoquée suivie de curettage six mois auparavant.

Le 4 avril 1937, la malade vient consulter pour :

— des douleurs intermittentes dans le bas-ventre, bilatérales, mais plus accentuées du côté gauche, calmées par le repos au lit et exagérées par la fatigue ;

— une leucorrhée jaune verdâtre abondante ;

— des troubles du système neuro-végétatif et une nervosité très marquée.

A l'examen : On constate une endo-cervicite intense ; le cul de sac gauche est empâté et très douloureux ; l'examen cyto-bactériologique montre du gonocoque en abondance, des coccis banaux et de nombreux polynucléaires.

Traitement : Le traitement anti-blennorragique est immédiatement mis en œuvre.

On prescrit en outre, tous les jours, un suppositoire Hypalène le matin, et deux comprimés d'Hypalène avant le coucher.

Une diminution très nette des phénomènes douloureux est observée dès le 3^e jour ; il y a cependant encore quelques symptômes le matin au réveil ; l'administration d'un suppositoire Hypalène le soir et d'un suppositoire Cystocone le matin au réveil entraîne en 24 heures, et définitivement, la disparition totale des douleurs, en même temps que de la nervosité signalée plus haut.

OBSERVATION N° 9

Madame N. M..., âgée de 36 ans.

Antécédents : Néant.

Le 16 mai 1937, la malade vient consulter pour :

- des douleurs abdominales et du bas-ventre, bilatérales intermittentes, provoquées surtout par la fatigue ;
- des douleurs lombaires plus accentuées à droite ;
- des phénomènes de cystite accompagnés d'une constipation opiniâtre.

A l'examen : On note : une exo-cervicite, un cul de sac de Douglas douloureux et une salpingite double.

Un prélèvement montre quelques bacilles gram négatifs et des polynucléaires.

On institue immédiatement un traitement de la cystite et de la colibacillose, ainsi que de la métrite ; d'autre part, et pendant les six premiers jours, on administre un suppositoire Cystocone le matin avant le début du traitement.

Il y a immédiatement sédation des phénomènes douloureux urinaires, mais persistance des douleurs dans le bas-ventre ; on administre alors un suppositoire Hypalène le soir et un suppositoire Cystocone le matin pendant la durée du traitement diathermique.

La malade est revue 15 jours plus tard ; il y a disparition complète de tous les phénomènes douloureux, la cystite a disparu ; il persiste encore quelques signes de métrite.

OBSERVATION N° 10

Madame J. H..., âgée de 22 ans.

Antécédents : Une fausse couche non curettée quatre mois auparavant.

Le 2 juin 1937, la malade vient consulter pour :

- des douleurs lombaires bilatérales calmées par le repos au lit ;
- des douleurs dans le bas-ventre du côté gauche, presque continuelles ;
- une leucorrhée intense ;
- de l'insomnie.

A l'examen, on trouve : Un gros col rouge, de l'exo et de l'endo-cervicite, une masse annexielle gauche.

L'examen cyto-bactériologique du prélèvement montre des diplobacilles gram-négatifs, ainsi que des polynucléaires très nombreux.

Au traitement habituel de la métrite, on ajoute la prescription d'un suppositoire Hypalène, le soir au coucher, et d'un suppositoire Cystocone le matin au réveil. Dès le deuxième jour, les douleurs lombaires ont disparu ; les douleurs perçues au niveau du cul de sac gauche sont nettement atténuées, l'insomnie a disparu.

Le 8 juin, est commencée une série de séances de diathermothérapie ; on fait prendre à la malade 2 comprimés d'Hypalène le soir, et un suppositoire Cystocone le matin avant la séance de diathermothérapie. Le traitement est ainsi très bien supporté.

L'examen pratiqué le 29 juin montre un col normal et un cul de sac latéral gauche à peine sensible. Les douleurs ont entièrement disparu.

OBSERVATION N° 11

Madame B. M..., âgée de 24 ans.

Antécédents : Néant.

Le 17 mars 1937, la malade vient consulter pour :

- des douleurs lombaires bilatérales intermittentes, provoquées par la marche ou la fatigue, et accompagnées de douleurs bilatérales dans le bas-ventre ;
- une leucorrhée jaunâtre intense ;
- cystalgie légère ;
- de la dysménorrhée.

A l'examen, on observe : Un gros col rouge présentant une ulcération de la dimension d'une pièce de cinquante centimes à la lèvre supérieure.

Il y a de l'endo et surtout de l'exo-cervicite ; les culs de sac sont souples quoique sensibles.

Un prélèvement pratiqué le lendemain montre une flore microbienne banale et de nombreux polynucléaires.

Traitement : On institue aussitôt un traitement de la métrite, et on fait prendre, matin et soir, un suppositoire Cystocone.

Au bout de 48 heures, on observe une disparition complète des douleurs.

Dès le quatrième jour, on conseille l'application d'un seul suppositoire Cystocone le matin.

Le 27 mars, on procède à l'étincelage du col, et le 29, on commence une série de 10 séances de rayons ultraviolets intracervical, à raison de 2 séances par semaine.

Chaque séance est précédée de l'application d'un suppositoire Cystocone ; la malade n'accuse aucune douleur au cours du traitement.

Un examen pratiqué le 3 mai montre un col d'apparence normale, des culs de sac souples et non douloureux, la disparition totale des douleurs.

OBSERVATION N° 12

Madame A. L..., âgée de 36 ans.

Antécédents : Trois enfants, deux fausses couches curettées, dont la dernière remonte à dix mois environ.

Le 5 avril 1937, la malade vient consulter pour :

— des douleurs lombaires, plus accusées du côté droit, surtout au décubitus dorsal et accompagnées de douleurs abdominales et du bas-ventre du même côté, augmentées par la fatigue ;

— des phénomènes de cystite ;

— de la constipation ;

— de l'insomnie.

A l'examen, on trouve : Un col gros et rouge, une exocervicite intense, et une annexite droite.

Un prélèvement montre la présence de diplobacilles gram négatifs et de nombreux polynucléaires ; les urines contiennent des cocci et du colibacille.

Traitement : On institue le traitement de la métrite et de la cystite, ainsi que de la colibacillose ; on donne un suppositoire Cystocone le matin et deux comprimés d'Hy-palène le soir au coucher.

La malade remarque une sédation nette des phénomènes douloureux à partir du troisième jour de traitement. L'insomnie habituelle fait place à un sommeil parfaitement calme.

Le 15 avril, les phénomènes de cystite ayant complète-

ment disparu, on procède à une série de séances de diathermie pendant laquelle la malade prend tous les jours deux comprimés d'Hyalène le soir et un suppositoire Cystocone le matin avant la séance de diathermie.

La malade est revue le 30 avril ; on note une amélioration des signes physiques, une suppression complète des douleurs et un bon état général.

CONCLUSIONS

1° Les phénomènes douloureux localisés à la sphère génitale ou à son voisinage, prennent, dans la symptomatologie, des affections pelviennes de la femme, une grande importance par suite de la riche innervation centrale et sympathique de toute la région.

Cette importance est encore accrue par leur retentissement sur l'état physique et psychique des malades, qui transforme parfois celles-ci en véritables infirmes.

2° La recherche d'une thérapeutique antalgique, susceptible d'apporter un soulagement dans les formes chroniques des salpingo-ovarites, et surtout dans les formes névralgiques, apparaît donc comme une initiative justifiée.

3° Certains dérivés de l'acide cyclopentenylallylbarbiturique étudiés dans ce travail se sont révélés particulièrement efficaces dans ce type de douleurs. Leur action sédative et analgésique a, en particulier, grandement facilité l'application des traitements proprement dits.

4° Le cyclopentenylallylbarbiturate d'éphédrine et la combinaison du même avec le pyramidon ont montré des propriétés hypnotiques et analgésiques excellentes ne provoquant aucun phénomène d'intolérance ou toxique.

Vu : le Doyen de la Faculté,
TIFFENEAU.

Vu : le Président,
CUNÉO.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) René LERICHE. — Règles générales de la chirurgie de la douleur. *Anesth. et Analg.*, 2. 218-240 (1936).
- (2) F. JAYLE et G. JAYLE. — L'innervation pelvienne chez la femme. *Revue franç. de gynécol. et d'obst.*, 28. 363 (1933).
- (3) COLONERI et DOUAY. — Les douleurs abdomino-pelviennes. *Revue franç. de gynécol. et d'obst.*, 28. 483 (1933).
- (4) Amédée LAFFONT. — Douleurs extra pelviennes dans les affections gynécologiques. *Revue franç. de gynécol. et d'obst.*, 28. 516 (1933).
- (5) EZES. — Thèse de médecine, Alger, 1931.
- (6) MARCUS. — L'irradiation de la douleur dans les lésions des trompes. *Brit. Med. J.*, 185. 1923-1.
- (7) THÉOBALD. — Les phénomènes d'irradiation de la douleur dans les lésions des trompes. *Brit. Med. J.*, 1307. 1936-11.
- (8) ASTERIADES. — Des salpingites basses, formes douloureuses des salpingites. Thèse de médecine, Lyon, 1920.
- (9) René CHAUX. — Recherches sur l'influence du radical Δ -2-cyclopentenyl dans la série des hypnotiques barbituriques. Etude pharmacodynamique de l'acide Δ -2-cyclopentenyl-allyl-barbiturique. *C. R.*, 194. 1193 (1932).
- (10) Pierre ROLLAND et Roger VIEILLEFOSSE (inédit).

- (11) H. SEEVERS et W. J. MECK. — Action protectrice des barbituriques vis-à-vis des irrégularités cardiaques produites par l'éphédrine. *J. of pharmacol.*, 48. 286 (1933).
- (12) E. STARKENSTEIN et K. KLIMESCH. — Sur l'action pharmacologique des composés d'addition et des mélanges. *Arch. für exp. Path. und Pharm.*, 176. 494-503 (1933).
- (13) Roger DRIZARD. — Contribution à l'étude de quelques acides cyclopentenyl barbituriques et de leurs applications pratiques. Thèses de médecine, Paris, 1934.
- (14) Louis VIARDOT. — Contribution à l'étude de l'analgésie obstétricale par la cyclopentenylallylmalonylurée. Thèse de médecine, Paris, 1937.
- (15) KIRSCHNER. — La suppression de la douleur par la combinaison de différents procédés d'anesthésie. *Der Chirurg.*, 9. 265 (1935).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER. — LA DOULEUR DANS LES AN- NEXITES	13
CHAPITRE II. — LE TRAITEMENT MÉDICAL DES ANNE- XITES	21
CHAPITRE III. — ESSAIS D'ANALGÉSIE PAR LA CYCLO- PENTENYLALLYLMALONYLURÉE ET SES COMBINAISONS..	29
I. — <i>Etude chimique</i>	29
II. — <i>Etude physiologique</i>	31
III. — <i>Etude pharmacodynamique</i>	32
IV. — <i>Etude clinique</i>	35
CHAPITRE IV. — ETUDE EXPÉRIMENTALE	37
OBSERVATIONS	40
CONCLUSIONS	59
BIBLIOGRAPHIE	61

LES PRESSES MODERNES
96, Galerie Beaujolais, 96
Palais-Royal PARIS (1^{er})
